

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/000068

International filing date: 06 January 2005 (06.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-001451  
Filing date: 06 January 2004 (06.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/000068

International filing date: 06 January 2005 (06.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-001451  
Filing date: 06 January 2004 (06.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/JP2005/000068

18.01.2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   1 月   6 日  
Date of Application:

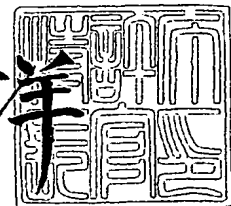
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 0 1 4 5 1  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 4 - 0 0 1 4 5 1 ]

出   願   人            株 式 会 社 資 生 堂  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   1 月 1 2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号   出証特 2 0 0 4 - 3 1 2 1 9 0 3

【書類名】 特許願  
【整理番号】 SS1755  
【提出日】 平成16年 1月 6日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 7/00  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生堂 リ  
サーチセンター (新横浜) 内  
【氏名】 宮原 令二  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生堂 リ  
サーチセンター (新横浜) 内  
【氏名】 鹿子木 宏之  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生堂 リ  
サーチセンター (新横浜) 内  
【氏名】 小口 希  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生堂 リ  
サーチセンター (新横浜) 内  
【氏名】 大森 隆司  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社資生堂 リ  
サーチセンター (新横浜) 内  
【氏名】 中根 俊彦  
【特許出願人】  
【識別番号】 000001959  
【氏名又は名称】 株式会社 資生堂  
【代理人】  
【識別番号】 100092901  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 岩橋 祐司  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 015576  
【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 9800935

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

(A) 親水性非イオン性界面活性剤と、  
(B) 親油性非イオン性界面活性剤と、  
(C) 油分と、  
(D) 前記油分と相溶しない水性溶媒であって、該水性溶媒中における前記親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) が水中におけるそれよりも高い水性溶媒と、

(E) 水と、  
を含有し、乳化粒子径が 10～500 nmであることを特徴とする O/W超微細エマルジョン外用剤。

## 【請求項 2】

(A) 親水性非イオン性界面活性剤と、  
(B) 親油性非イオン性界面活性剤と、  
(C) 油分と、  
(D) 前記油分と相溶しない水性溶媒であって、該水性溶媒中における前記親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) が水中におけるそれよりも高い水性溶媒と、

を混合攪拌して、W/O (油中水性溶媒型) エマルションを調製する W/O エマルション調製工程と、

該 W/O エマルション中に、

(E) 水  
を添加し、O/W一相マイクロエマルション相に転相させて、O/W一相マイクロエマルションを調製する O/W一相マイクロエマルション調製工程と、

該 O/W一相マイクロエマルションを、さらに、

(F) 水性処方  
に添加し、O/W超微細エマルションを調製する O/W超微細エマルション調製工程と、  
を備えることを特徴とする O/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法。

## 【請求項 3】

請求項 2 に記載の O/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(A) 親水性非イオン性界面活性剤の HLB が 13 以上、(B) 親油性非イオン性界面活性剤の HLB が 6 以下であることを特徴とする O/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法。

## 【請求項 4】

請求項 2 又は 3 に記載の O/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(C) 油分の配合量が 10～40 質量%であることを特徴とする O/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法。

## 【請求項 5】

請求項 2 から 4 のいずれかに記載の O/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(C) 油分がシリコーン油であることを特徴とする O/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法。

## 【請求項 6】

請求項 5 に記載の O/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(C) 油分がデカメチルシクロペンタシロキサン、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサンの中から選択される 1 種以上であることを特徴とする O/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法。

## 【請求項 7】

請求項 2 から 6 のいずれかに記載の O/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(D) 水性溶媒の配合量が 5 質量%以上であることを特徴とする O/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法。

## 【請求項 8】

請求項 2 から 7 のいずれかに記載の O/W 超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(D) 水性溶媒が分子内に 3 個以下の水酸基を有する水性溶媒であることを特徴とする O/W 超微細エマルジョン外用剤の製造方法。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の O/W 超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(D) 水性溶媒がポリプロピレングリコール・ポリエチレングリコール共重合体又はそのジメチルエーテル、ポリエチレングリコール又はそのアルキルエーテル、ポリオキシアルキレンジカルボン酸エステル、1, 3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、イソプレングリコール、グリセリンの中から選択される 1 種以上であることを特徴とする O/W 超微細エマルジョン外用剤の製造方法。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】O/W超微細エマルジョン外用剤及びその製造方法

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、O/W超微細エマルジョン外用剤及びその製造方法に関し、特に製造方法の簡易化、製剤の安全性、安定性の向上に関する。

## 【背景技術】

【0002】

従来より、化粧品、医薬品、農薬、水性塗料、ワックス、食品などの様々な分野で、超微細エマルジョンが用いられており、特に、O/W超微細エマルジョンを外用剤として用いることが知られている。このようなO/W超微細エマルジョン外用剤を調製する方法としては、以下のようにして得られる一相マイクロエマルジョンを用いる方法が知られている。

第一の方法は、高HLBの非イオン界面活性剤の水溶液にシクロヘキサン、シクロヘプタンなどの炭化水素油を加え、温度を上げていくと、非イオン界面活性剤の曇点の手前で、炭化水素油の可溶化量が急激に増大する領域が現れるというものである（例えば、特許文献1参照）。

【0003】

相図に示される可溶化限界温度から曇点までの一液相領域（Iw）では水相中への油の溶解度が劇的に増大し、いわゆる一相マイクロエマルジョンを形成していることが知られている。しかしながら、従来より検討されている非イオン性界面活性剤-炭化水素系で得られる一相マイクロエマルジョン領域は、その親水性-親油性が保たれた非常に狭い温度領域（数℃～10℃程度）では熱力学的に安定であるが、この温度領域を少しでも外れてしまうと、系は白濁し、やがて二相に分離してしまう。このため、化粧品や医薬品への応用は非常に困難であった。

【0004】

第二の方法は、アニオン性界面活性剤と、ペンタノール、ヘキサノール、オクタノール等のコサーファクタントを組み合わせることで系の親水-親油バランスをつりあわせ、その非常に狭い範囲で炭化水素油の可溶化量が急激に増大する領域を利用しようとするものである。第三の方法は、親油性非イオン性界面活性剤と特定のイオン性界面活性剤、あるいは親油性非イオン性界面活性剤とイオン性界面活性剤の組み合わせに電解質を加え、その組成の中から系の親水-親油バランスがつりあった非常に狭い比率の範囲で、炭化水素油の可溶化量が急激に増大する領域を利用しようとするものである（例えば、特許文献2、特許文献1、2参照）。また、第四の方法として、シリコン油と、シリコン系界面活性剤、親水性界面活性剤とを組み合わせ、親水-親油バランスを調整する方法も知られている（例えば、特許文献3参照）。

【0005】

しかしながら、これらの方法では、温度に対する安定性は高いものの、得られた一相マイクロエマルジョンが熱力学的に安定に存在する組成が非常に限定されており、この範囲を逸脱することによって白濁分離が起こってしまうため、実際の製品の処方はかなり限定されてしまう、あるいは複雑化してしまうという問題があった。また、イオン性界面活性剤やコサーファクタントの配合は、人体への安全性・刺激性の点で問題があった。

【0006】

また、水と油とを含む流体混合物に強いせん断力を加えて、エマルジョン粒子を微細化した超微細エマルジョンを得る方法が、一般的に知られている（例えば、特許文献4、5参照）。これらは、例えばゴーリントップの高圧ホモジェナイザー等の装置を用い、試料を高圧で狭い隙間から押し出して、常圧に移行する際のキャビテーションと乱流によって分散粒子を微細化する方法である。さらに、新しいタイプの高圧乳化装置も提案されているが、高圧乳化装置では乳化する圧力を高く設定すると処理時にベース温度が上昇することから、エマルジョンの安定性に影響を及ぼすことがしばしばあった（例えば、特許文献

6, 7 参照)。

【0007】

また、超音波照射等で処理する方法も提案されているが、超音波では大きなスケールでの製造は困難であった。

以上のように、物理的な方法によって超微細エマルションを調製しようとした場合には、大きなエネルギーを必要とするため、高圧乳化装置のような特別な装置が必要とされていた。

【0008】

【非特許文献1】篠田耕三著、「溶液と溶解度」、丸善、1991年、p. 209～225

【非特許文献2】篠田耕三、西條宏之、油化学、35、308～314 (1986)

【特許文献1】特開昭58-128311号公報

【特許文献2】特開昭58-131127号公報

【特許文献3】特開平10-120524号公報

【特許文献4】特開昭63-12654号公報

【特許文献5】特開平1-293131号公報

【特許文献6】特公平2-976526号公報

【特許文献7】特開平11-47580号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、従来、特別な装置を用いることなく容易に製造することができ、安全性、経時安定性の高いO/W超微細エマルション外用剤を開発することは、研究者達の大きな課題とされていた。

【課題を解決するための手段】

【0010】

前述の問題に鑑み、本発明者らが鋭意研究を重ねた結果、(A) 親水性非イオン性界面活性剤と、(B) 親油性非イオン性界面活性剤と、(C) 油分と、(D) 前記油分と相溶しない水性溶媒であって、該水性溶媒中における前記親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度(c. m. c) が水中におけるそれよりも高い水性溶媒と、(E) 水と、を適切な比率に調整することによって、特別な装置を用いることなく、室温で混合・攪拌するだけで、熱力学的に安定なO/W相マイクロエマルション相に調整できることを見出し、さらにこのO/W相マイクロエマルションを(F) 水性処方中に添加することにより、安定性に優れた粒子径10～500 nmのO/W超微細エマルション外用剤を製造することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】

すなわち、本発明の第一の主題は、(A) 親水性非イオン性界面活性剤と、(B) 親油性非イオン性界面活性剤と、(C) 油分と、(D) 前記油分と相溶しない水性溶媒であって、該水性溶媒中における前記親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度(c. m. c) が水中におけるそれよりも高い水性溶媒と、(E) 水と、を含有し、乳化粒子径が10～500 nmであることを特徴とするO/W超微細エマルション外用剤である。

【0012】

また、本発明の第二の主題は、(A) 親水性非イオン性界面活性剤と、(B) 親油性非イオン性界面活性剤と、(C) 油分と、(D) 前記油分と相溶しない水性溶媒であって、該水性溶媒中における前記親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度(c. m. c) が水中におけるそれよりも高い水性溶媒と、を混合攪拌して、W/O(油中水性溶媒型)エマルションを調製するW/Oエマルション調製工程と、該W/Oエマルション中に、(E) 水を添加し、O/W相マイクロエマルション相に転相させて、O/W相マイクロエマルションを調製するO/W相マイクロエマルション調製工程と、該O/W相マイクロエマルションを、さらに、(F) 水性処方に添加し、O/W超微細エマルションを調



製する O/W 超微細エマルジョン調製工程と、を備えることを特徴とする O/W 超微細エマルジョン外用剤の製造方法である。

【0013】

また、前記 O/W 超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(A) 親水性非イオン性界面活性剤の HLB が 13 以上、(B) 親油性非イオン性界面活性剤の HLB が 6 以下であることが好適である。また、前記 O/W 超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(C) 油分の配合量が 10～40 質量%であることが好適である。また、前記 O/W 超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(C) 油分がシリコン油であることが好適である。また、前記 O/W 超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(C) 油分がデカメチルシクロペンタシロキサン、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサンの中から選択される 1 種以上であることが好適である。

【0014】

また、前記 O/W 超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(D) 水性溶媒が分子内に 3 個以下の水酸基を有する水性溶媒であることが好適である。また、前記 O/W 超微細エマルジョン外用剤の製造方法において、(D) 水性溶媒がポリプロピレングリコール・ポリエチレングリコール共重合体又はそのジメチルエーテル、ポリエチレングリコール又はそのアルキルエーテル、ポリオキシアルキレンジカルボン酸エステル、1, 3-ブチレングリコール、ジブチレングリコール、イソブチレングリコール、グリセリンの中から選択される 1 種以上であることが好適である。

【発明の効果】

【0015】

本発明にかかる O/W 超微細エマルジョン外用剤は、高圧乳化装置のような特別な装置を用いることなく、容易に製造することができ、また、人体に対する安全性が高く、さらに粒子径が 10～500 nm と非常に小さいにもかかわらず、安定性に優れている。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明にかかる O/W 超微細エマルジョン外用剤は、(A) 親水性非イオン性界面活性剤と、(B) 親油性非イオン性界面活性剤と、(C) 油分と、(D) 前記油分と相溶しない水性溶媒であって、前記親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) が水よりも高い水性溶媒と、(E) 水と、を含有し、乳化粒子径が 10～500 nm であることを特徴としている。

【0017】

なお、本発明において、「一相マイクロエマルジョン」とは、水/界面活性剤/油系において、透明又は半透明で、一液相（油分が完全に可溶化したミセル水溶液相、あるいは水分が完全に可溶化したミセル油溶液相）からなり、熱力学的に安定な系の組成物のことをいう。

また、本発明において、「超微細エマルジョン」とは、水/界面活性剤/油系において、二液相からなる乳化系（油相が水相中に乳化した系、あるいは水相が油相中に乳化した系）であり、透明又は半透明な程度に乳化粒子が微細化された、熱力学的に不安定な系の組成物のことをいう。

【0018】

また、上記「一相マイクロエマルジョン」と「超微細エマルジョン」は、ともに透明又は半透明の組成物であるため、外観のみによる区別は困難であるが、例えば、一度高温に温度を上げてから元の温度に戻した場合に、同じ状態に戻るのであれば「一相マイクロエマルジョン」（熱力学的に安定）、同じ状態に戻らないのであれば「超微細エマルジョン」（熱力学的に不安定）として、両者を明確に区別することができる。

【0019】

本発明に用いられる (A) 親水性非イオン性界面活性剤は、特に限定されるものではないが、水性溶媒中にミセル溶解するものであり、特に HLB が 13 以上であることが好ま

しい。本発明に用いられる (A) 親水性非イオン性界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリル、ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体、脂肪酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、マルチトールヒドロキシ脂肪酸アルキルエーテル、アルキル化多糖、アルキルグルコシド、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられる。

#### 【0020】

本発明に用いられる (B) 親油性非イオン性界面活性剤は、特に限定されるものではないが、水性溶媒中にミセル溶解しないものであり、特に HLB 5 以下であることが好ましい。本発明に用いられる (B) 親油性非イオン性界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリル、ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体、脂肪酸ソルビタン、脂肪酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリグリコール脂肪酸エステル、アルカロイルジエタノールアマイド、脂肪酸イソプロパノールアマイドなどが挙げられる。

#### 【0021】

本発明に用いられる (A) 親水性非イオン性界面活性剤と (B) 親油性非イオン性界面活性剤との質量比は、特に限定されるものではないが、一相マイクロエマルジョン生成の際には、3:7~7:3 とすることが好ましい。この比率を逸脱すると安定な一相マイクロエマルジョンが生成する領域が非常に狭くなる場合がある。

(A) 親水性非イオン界面活性剤と (B) 親油性非イオン性界面活性剤の濃度は、特に限定されるものではないが、一相マイクロエマルジョン生成の際に、(A) 親水性非イオン界面活性剤と (B) 親油性非イオン性界面活性剤の合計量を、(C) 油分 1 部に対して 0.5~2 部とすることが好ましい。0.5 部未満の場合には、界面活性剤量が少ないため、安定性の高い一相マイクロエマルジョンが得られない場合があり、2 部を超える場合には、界面活性剤量が多すぎるため、安全性上好ましくない。

#### 【0022】

本発明に用いられる (C) 油分は、特に限定されるものではなく、例えば、シリコーン油、炭化水素油、エステル油等を適宜用いることができ、また、これらの 2 種以上を混合して用いても良い。

本発明に用いられる (C) 油分としては、シリコーン油を好適に用いることができる。シリコーン油の例としては、ジメチルポリシロキサン、シクロメチコン、ジフェニルポリシロキサン、アルキルポリシロキサンなどが挙げられ、これらの 2 種以上を混合して用いても良い。

本発明に用いられる (C) 油分の濃度は、特に限定されるものではないが、O/W 一相マイクロエマルジョン生成の際に、全量に対して 10~40 質量% とすることが好ましい。40 質量% を超えると安定性の高い O/W 一相マイクロエマルジョンが得られにくい。

#### 【0023】

本発明に用いられる (D) の水性溶媒は、(C) 油分と相溶しない水性溶媒であって、該水性溶媒中における (A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) が水中におけるそれよりも高い水性溶媒である必要がある。かかる (D) の水性溶媒が (C) 油分と相溶してしまう場合、あるいは該水性溶媒中における (A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) が水中におけるそれよりも低い場合には、他の条件を全て満たしていたとしても、安定な O/W 一相マイクロエマルジョンを得ることができない。

なお、本発明における臨界ミセル濃度 (c. m. c) とは、25℃の温度条件で測定された臨界ミセル濃度 (c. m. c) のことをいう。

#### 【0024】

本発明に用いられる (D) の水性溶媒としては、上記のようなものであれば、特に限定されるものではなく、公知の水性溶媒の中から、(C) 油分、及び (A) 親水性非イオン性界面活性剤の種類に応じて、適宜選択して用いることができる。ここで、水性溶媒とは、水と相溶性を示す室温で液状の物質を意味し、例えば、1 価アルコール類、多価アルコ

ール類、ケトン類、アルデヒド類、エーテル類、アミン類、低級脂肪酸類、ポリエチレングリコール類又はその誘導体等を挙げることができる。

#### 【0025】

なお、任意の水性溶媒において、該水性溶媒中における (A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) が水中におけるそれよりも高いかどうかについては、(A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) を、該水性溶媒中と、水中との二種類の条件で測定し、双方の臨界ミセル濃度 (c. m. c) の比較を行うことによって決定すればよい。しかしながら、水性溶媒は、多くの場合、水性溶媒単独で親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) の測定を行うことが非常に困難である。このような場合には、水中に該水性溶媒を適量添加した水性溶媒-水溶液を調製し、該水性溶媒-水溶液中と、水 (単独) 中との二種類の条件で (A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) を測定し、双方の比較を行えばよい。水性溶媒-水溶液中における (A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) の値が、水中における臨界ミセル濃度 (c. m. c) の値よりも高い場合には、該水性溶媒を (A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) が水中におけるそれよりも高い水性溶媒とすることができる。

#### 【0026】

さらに具体的には、例えば、任意の水性溶媒を 10% 水に溶解した水性溶媒-水溶液を調製し、当該 10% 水性溶媒-水溶液中における (A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) の値が、水中における臨界ミセル濃度 (c. m. c) の値よりも 0.01 g/100 g 以上高い場合には、該水性溶媒を (A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) が水中におけるそれよりも高い水性溶媒とすることができる。

例えば、(A) 親水性非イオン性界面活性剤がポリオキシエチレン (20 モル) イソステアリン酸グリセリルである場合、ポリオキシエチレン (14 モル) ポリオキシプロピレン (7 モル) ジメチルエーテル 10% 水溶液中における臨界ミセル濃度 (c. m. c) は 0.51 g/100 g であり、水中における臨界ミセル濃度 0.26 g/100 g よりも 0.25 g/100 g 高いため、ポリオキシエチレン (14 モル) ポリオキシプロピレン (7 モル) ジメチルエーテルは、(A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) が水中におけるそれよりも高い水性溶媒であると言える。

#### 【0027】

また、本発明に用いられる (D) の水性溶媒としては、該水性溶媒中の (A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) がより高い方が好ましい。具体的には、10% 水性溶媒-水溶液中における (A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) の値が、水中における臨界ミセル濃度 (c. m. c) の値よりも 0.01 g/100 g 以上高いことが好ましく、また、より好ましくは 0.04 g/100 g 以上、さらに好ましくは 0.10 g/100 g 以上である。(D) 水性溶媒中の (A) 親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) と、水中における臨界ミセル濃度 (c. m. c) との差が小さすぎると、一相マイクロエマルション相の安定な領域が狭くなるため、系が不安定になってしまう場合がある。

#### 【0028】

また、本発明に用いられる (C) 油分と (D) の水性溶媒との組み合わせとしては、(D) 水性溶媒が (C) 油分に相溶しない必要がある。このような組み合わせとしては、例えば、(C) 油分がジメチルポリシロキサンである場合には、(D) 水性溶媒としてポリプロピレングリコール・ポリエチレングリコール共重合体又はそのジメチルエーテル、ポリエチレングリコール又はそのエチルエーテル、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、イソプレングリコール等、(C) がシクロジメチコン (5 量体) である場合には、(D) 水性溶媒としてポリプロピレングリコール・ポリエチレングリコール共重合体又はそのジメチルエーテル、ポリエチレングリコールまたはそのエチルエーテル等、(C) がメチルフェニルポリシロキサンである場合には、(D) 水性溶媒としてポリブ

ロピレングリコール・ポリエチレングリコール共重合体又はそのジメチルエーテル、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン等を挙げることができる。

#### 【0029】

本発明に用いられる (D) の水性溶媒としては、具体的には、分子内に 3 個以下の水酸基を有する水性溶媒が挙げられ、さらに具体的には、ポリプロピレングリコール・ポリエチレングリコール共重合体またはそのアルキルエーテル、ポリエチレングリコールまたはそのアルキルエーテル、ポリオキシアルキレンジカルボン酸エステル、1, 3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、イソプレングリコール、1, 2-ベンタングリコール、1, 2-ヘキサングリコール、2-メチル-1, 3-プロパノール、エチルカルビトール、1, 2-ブチレングリコール、グリセリン等を挙げることができ、これらの中から (C) 油分、及び (A) 親水性非イオン性界面活性剤の種類に応じて、適宜選択して用いることができる。また、本発明の (D) の水性溶媒としては、これらの 2 種類以上を組み合わせて用いても良い。

一方で、分子内に水酸基を 4 個以上有する水溶性の物質は、通常、室温で固体になってしまい、本発明の (D) 水性溶媒として用いることができないことが多い。

また、本発明に用いられる (D) の水性溶媒の配合量は、特に限定されるものではないが、組成物全量に対し、5 質量%以上配合することが好ましい。5 質量%未満であると、安定な O/W-相マイクロエマルジョン相の領域が非常に狭くなる。

#### 【0030】

本発明に用いられる (E) 水の配合量は、特に限定されるものではないが、一相マイクロエマルジョンを生成する際に、用いられる (A) ~ (D) の種類や配合量に応じて、O/W-相マイクロエマルジョンが形成される領域内となるように、配合量を適宜調整する必要がある。

なお、(A) 親水性非イオン性界面活性剤の (D) 水性溶媒中での臨界ミセル濃度 (c. m. c) が高いほど、O/W-相マイクロエマルジョン相の形成に必要とされる (E) 水の量は多くなる傾向にある。

#### 【0031】

本発明にかかる O/W 超微細エマルジョン外用剤は、上記 (A) ~ (E) を必須成分として含有する O/W-相マイクロエマルジョンを、さらに (F) 水性処方、に添加することにより得られるものである。

本発明に用いられる (F) 水性処方とは、水あるいは水性溶媒を主な媒体としてなる処方であれば、特に限定されるものではなく、水あるいは水性溶媒の他、通常、化粧品、医薬品等に用いられる成分を安定性に影響が出ない範囲の配合量で配合していても構わない。

なお、本発明の O/W 超微細エマルジョン外用剤における最終的な水の配合量は、一相マイクロエマルジョン生成に用いられる (E) 水の配合量と、(F) 水性処方中に含有される水の配合量との和になる。本発明に用いられる水の総配合量は、特に限定されるものではないが、一般的には、O/W 超微細エマルジョン外用剤全量に対して 30 ~ 99 質量%であることが好ましい。

#### 【0032】

以下、本発明にかかる O/W 超微細エマルジョン外用剤の一般的な製造方法を例に挙げて、本発明の原理について簡単に説明する。

#### 製法例

1) (A) 親水性非イオン性界面活性剤と、(B) 親油性非イオン性界面活性剤と、(C) 油分と、(D) 前記油分と相溶しない水性溶媒であって、該水性溶媒中における前記親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) が水中におけるそれよりも高い水性溶媒と、を混合攪拌することにより、(C) 油分を外相、(D) の水性溶媒を内相とした W/O (油中水性溶媒型) エマルジョンを得る。

2) 上記 W/O エマルジョンを攪拌しながら、徐々に (E) 水を加えていくと、やがて (C) 油分を内相とする O/W-相マイクロエマルジョン相への転相が生じる。そして、

この転相が起こる水分量付近で、(E)水の添加を止めると、熱力学的に安定なO/W一相マイクロエマルションが生成する。

3) 上記O/W一相マイクロエマルションを(F)水性処方中に添加し、粒子径10~500nmのO/W超微細エマルション外用剤を得る。

#### 【0033】

##### 原理

1) (A)親水性非イオン性界面活性剤と、(B)親油性非イオン性界面活性剤と、(C)油分と、(D)前記油分と相溶しない水性溶媒であって、該水性溶媒中における前記親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度(c. m. c)が水中におけるそれよりも高い水性溶媒と、を混合攪拌すると、(C)油分を外相、(D)水性溶媒を内相とした、W/O(油中水性溶媒型)エマルションが生成する(図1(a))。

ここで、通常の場合は、(A)親水性非イオン性界面活性剤は、水相-油相界面に吸着しているものであるが、該(A)親水性非イオン性界面活性剤は、(D)の水性溶媒中での臨界ミセル濃度(c. m. c)が高く、(D)の水性溶媒中で単分子溶解することが可能であるため、水相-油相界面への吸着が妨げられる。一方で、(B)親油性非イオン性界面活性剤は、(D)の水性溶媒が存在していたとしても、水相-油相界面へと吸着している。

したがって、水相が(D)の水性溶媒のみからなっている場合には、ほぼ(B)親油性非イオン性界面活性剤のみが水相-油相界面へと吸着した状態で、W/Oエマルションが形成されていると考えられる。

#### 【0034】

2) つづいて、上記W/Oエマルションに(E)水を徐々に添加していくと、(E)水と(D)の水性溶媒とが相溶し、水相中の(E)水含有量が徐々に増えていく。そして、これにより、(A)親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度(c. m. c)が(D)の水性溶媒よりも低い(E)水の含有量が増えていくために、水相全体での(A)親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度(c. m. c)が次第に低下していく。すると、当初、(D)の水性溶媒のみからなる水相中に単分子溶解していた(A)親水性非イオン性界面活性剤は、臨界ミセル濃度(c. m. c)の低下によって水相中に単分子溶解していられなくなり、徐々に水相-油相界面へと吸着していくこととなる。そして、水相-油相界面に吸着する(A)親水性非イオン性界面活性剤の量が増えていくと、やがて、水相-油相界面に吸着している(A)親水性非イオン性界面活性剤と(B)親油性非イオン性界面活性剤とが、ある特定の量比となったときに、系の親水性-親油性のバランスが釣り合い、油相-界面活性剤相-水相の3相となる(図1(b))。ここで、系の親水-親油バランスが均等になったときに、(C)油分の可溶化量が最大となると考えられる。

そして、さらに(E)水を加えていくと、やがて(C)油分が水相中へと完全に可溶化されたミセル水溶液の1液相、すなわちO/W一相マイクロエマルション相への転相が起こり、O/W一相マイクロエマルションが生成する(図1(c))。

#### 【0035】

3) 以上のようにして得られたO/W一相マイクロエマルションを、(F)水性処方中に添加すると、該O/W一相マイクロエマルションの乳化粒子は、微小な粒子径を保ったままで水性処方中に分散し、粒子径10~500nmのO/W超微細エマルション外用剤が得られる。

そして、得られたO/W超微細エマルション外用剤は、非常に小さな粒子径であるにもかかわらず、広い温度範囲で長期間安定に存在することができる。

#### 【0036】

また、以上のようにして得られるO/W超微細エマルション外用剤は、乳化の際、高压乳化装置のような特別な装置を用いることなく、室温で混合、攪拌するだけで容易に製造することができる。また、実質的に、人体に対する刺激性が比較的小さい非イオン性界面活性剤のみによって乳化されるものであるため、安全性に優れている。

#### 【0037】

以上のように、本発明にかかるO/W超微細エマルジョン外用剤の製造方法では、予め製造したO/W一相マイクロエマルジョンを、水性処方中に配合するだけで、良好なO/W超微細エマルジョン外用剤とすることができる。また、O/W一相マイクロエマルジョンは熱力学的に可逆な相であるため、密封すれば長期間の保存が可能であり、美容液などのO/W超微細エマルジョン外用剤の製造時に、室温で水または保湿剤の水溶液に添加し、攪拌するだけで製剤化でき、従来用いられてきた製造工程を大幅に簡素化できる。

#### 【0038】

本発明にかかるO/W超微細エマルジョン外用剤は、例えば、皮膚、頭髮など身体に適用し得る、皮膚化粧料、頭髮洗淨料、皮膚洗淨料、整髪料等に用いることができる。

また、本発明にかかるO/W超微細エマルジョン外用剤には、上記必須成分の他に、通常、化粧品、医薬品等に用いられる成分を安定性に影響が出ない範囲の配合量で配合することができる。かかる成分としては、例えば次のようなものが挙げられる。

#### 【0039】

アボガド油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、オリーブ油、ナタネ油、月見草油、ヒマシ油、ヒマワリ油、茶実油、コメヌカ油、ホホバ油、カカオ脂、ヤシ油、スクワレン、牛脂、モクロウ、ミツロウ、キャンデリラロウ、カルナバロウ、鯨ロウ、ラノリン、流動パラフィン、ポリオキシエチレン（8モル）オレイルアルコールエーテル、モノオレイン酸グリセリルなどの油分。カプリルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、コレステロール、フィトステロールなどの高級アルコール。カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、ラノリン脂肪酸、リノール酸、リノレン酸などの高級脂肪酸。

#### 【0040】

ポリエチレングリコール及びそのアルキルエーテル、グリセリン、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、ムコ多糖、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、キトサンなどの保湿剤。メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアガム、ポリビニルアルコールなどの増粘剤。エタノール、1, 3-ブチレングリコールなどの有機溶剤。ブチルヒドロキシトルエン、トコフェロール、フィチン酸などの酸化防止剤。安息香酸、サリチル酸、ソルビン酸、パラオキシ安息香酸エステル（エチルパラベン、ブチルパラベンなど）、ヘキサクロロフェンなどの抗菌防腐剤。グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、セリン、トレオニン、フェニルアラニン、チロシン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン、タウリン、アルギニン、ヒスチジンなどのアミノ酸と塩酸塩。アシルサルコシン酸（例えばラウロイルサルコシナトリウム）、グルタチオン、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸などの有機酸。

#### 【0041】

ビタミンA及びその誘導体、ビタミンB6塩酸塩、ビタミンB6トリパルミテート、ビタミンB6ジオクタノエート、ビタミンB2及びその誘導体、ビタミンB12、ビタミンB15及びその誘導体などのビタミンB類、アスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸エステル（塩）、アスコルビン酸ジパルミテートなどのビタミンC類、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、ビタミンEアセテート、ビタミンEニコチネートなどのビタミンE類、ビタミンD類、ビタミンH、パントテン酸、パンテチンなどのビタミン類。ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル、 $\gamma$ -オリザノール、アラントイン、グリチルリチン酸（塩）、グリチルレチン酸及びその誘導体、ヒノキチオール、ムシジン、ピサボロール、ユーカリプトル、チモール、イノシトール、サポニン類（サイコサポニン、ニンジンサポニン、ヘチマサポニン、ムクロジサポニンなど）、パントテニルエチルエーテル、エチニルエストラジオール、トラネキサム酸、セファランチン、プラセンタエキスなどの各種薬剤。

#### 【0042】

ギシギシ、クララ、コウホネ、オレンジ、セージ、タイム、ノコギリソウ、ゼニアオイ、センキュウ、センブリ、トウキ、トウヒ、バーチ、スギナ、ヘチマ、マロニエ、ユキノシタ、アルニカ、ユリ、ヨモギ、シャクヤク、アロエ、クチナシ、サワラなどの有機溶剤

、アルコール、多価アルコール、水、水性アルコールなどで抽出した天然エキス。ステアリントリメチルアンモニウムクロライド、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミンオキサイドなどのカチオン界面活性剤。エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤。

また、その他、香料、スクラブ剤なども、安定性を損なわない範囲で適宜配合することができる。

#### 【実施例 1】

##### 【0043】

以下、本発明にかかる O/W 超微細エマルジョン外用剤の実施例を示し、本発明について更に詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。なお、下記実施例において、臨界ミセル濃度は 25℃ の温度条件で測定された値を示す。

#### 1. 一相マイクロエマルジョンの調製

まず最初に、本発明に用いられる一相マイクロエマルジョンの製造例を示す。

##### 製造例 1-1

1) (A) 親水性非イオン性界面活性剤として、ポリオキシエチレン (20 モル) イソステアリン酸グリセリル (日本エマルジョン株式会社製、エマレックス GWIS-120 (HLB 14)) 4 部、(B) 親油性非イオン性界面活性剤として、ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体 (信越化学株式会社製、シリコーン SC9450:HLB 5) 6 部、(C) 油分として、ジメチルポリシロキサン (信越化学株式会社製、シリコーン KF96-A6T) 10 部、(D) の水性溶媒として、ポリオキシエチレン (14 モル) ポリオキシプロピレン (7 モル) ジメチルエーテル 10 部を配合した組成物を混合攪拌した。

##### 【0044】

なお、前記 (D) POE (14) POP (7) ジメチルエーテルは (C) ジメチルポリシロキサンと相溶せず、また、前記 (A) POE (20) イソステアリン酸グリセリルの (D) POE (14) POP (7) ジメチルエーテル 10% 水溶液中における臨界ミセル濃度 (c. m. c) は 0.51 g/100 g であり、水中における臨界ミセル濃度 0.26 g/100 g よりも 0.25 g/100 g 高いものである。

この結果、ポリオキシエチレン (14 モル) ポリオキシプロピレン (7 モル) ジメチルエーテルを内相、ジメチルポリシロキサンを外相とする W/O (油中水性溶媒型) エマルジョンが得られた。

##### 【0045】

2) つづいて、上記 1) により得られた W/O エマルジョンを攪拌しながら、(E) 水を徐々に添加していった。

この結果、水 12 部～15 部を添加したところで、組成物は透明または微青色の O/W 一相マイクロエマルジョン相となった。

##### 【0046】

上記製造例 1-1 の組成物における、水添加量と温度とによる相の変化を図 2 に示す。図 2 の相平衡図より、上記製造例 1-1 により得られた組成物は、熱力学的に可逆な一相マイクロエマルジョン相 (Wm) であることがわかった。また、図 2 より、上記製造例 1-1 において、水を 13.5 部程度添加したときに得られる O/W 一相マイクロエマルジョンは、0～30℃ と、室温を含む広範な温度領域において、安定な一相のマイクロエマルジョン相を示すものであることがわかった。

##### 【0047】

さらに、上記製造例 1-1 において水を 13.5 部添加して得られた O/W 一相マイクロエマルジョン 1 g を水 49 g 中に滴下したところ、半透明の超微細エマルジョン液が得られた。得られた超微細エマルジョンを室温で 1 ヶ月間保存した後、光散乱法により粒子径を測定した結果を図 3 に示す。図 3 より、上記製造例 1-1 により得られた O/W 一相マイクロエマルジョンを水中に分散させた場合には、平均粒子直径約 80 nm の微小な粒

子径を保ったままで水中に分散しており、さらに、この超微細エマルジョンが室温で長期間安定に存在できることが明らかとなった。

【0048】

製造例 1-2

(D) の水性溶媒として 1, 3-ブチレングリコール 10 部を用いた以外は、製造例 1-1 と同様の操作を行った。

なお、前記 (D) 1, 3-ブチレングリコールは (C) ジメチルポリシロキサンと相溶せず、また、前記 (A) POE (20) イソステアリン酸グリセリルの (D) 1, 3-ブチレングリコール 10 % 水溶液中における臨界ミセル濃度 (c. m. c) は  $0.29 \text{ g} / 100 \text{ g}$  であり、水中における臨界ミセル濃度  $0.26 \text{ g} / 100 \text{ g}$  よりも  $0.03 \text{ g} / 100 \text{ g}$  高いものである。

この結果、(E) 水を 1.82 部添加したときに、安定な O/W-相マイクロエマルジョン相の組成物が得られた。また、得られた O/W-相マイクロエマルジョン 1 g を水 49 g 中に滴下したところ、半透明の超微細エマルジョン液が得られた。

【0049】

製造例 1-3

(D) の水性溶媒として イソプレングリコール 10 部を用いた以外は、製造例 1-1 と同様の操作を行った。

なお、前記 (D) イソプレングリコールは (C) ジメチルポリシロキサンと相溶せず、また、前記 (A) POE (20) イソステアリン酸グリセリルの (D) イソプレングリコール 10 % 水溶液中における臨界ミセル濃度 (c. m. c) は  $0.30 \text{ g} / 100 \text{ g}$  であり、水中における臨界ミセル濃度  $0.26 \text{ g} / 100 \text{ g}$  よりも  $0.04 \text{ g} / 100 \text{ g}$  高いものである。

この結果、(E) 水を 1.89 部添加したときに、安定な O/W-相マイクロエマルジョン相の組成物が得られた。また、得られた O/W-相マイクロエマルジョン 1 g を水 49 g 中に滴下したところ、半透明の超微細エマルジョン液が得られた。

【0050】

製造例 1-4

(D) の水性溶媒として ジプロピレングリコール 10 部を用いた以外は、製造例 1-1 と同様の操作を行った。

なお、前記 (D) ジプロピレングリコールは (C) ジメチルポリシロキサンと相溶せず、また、前記 (A) POE (20) イソステアリン酸グリセリルの (D) ジプロピレングリコール 10 % 水溶液中における臨界ミセル濃度 (c. m. c) は  $0.36 \text{ g} / 100 \text{ g}$  であり、水中における臨界ミセル濃度  $0.26 \text{ g} / 100 \text{ g}$  よりも  $0.10 \text{ g} / 100 \text{ g}$  高いものである。

この結果、(E) 水を 3.00 部添加したときに、安定な O/W-相マイクロエマルジョン相の組成物が得られた。また、得られた O/W-相マイクロエマルジョン 1 g を水 49 g 中に滴下したところ、半透明の超微細エマルジョン液が得られた。

【0051】

製造例 1-5

(D) の水性溶媒として ポリエチレングリコール (400 モル) 10 部を用いた以外は、製造例 1-1 と同様の操作を行った。

なお、前記 (D) ポリエチレングリコール (400 モル) は (C) ジメチルポリシロキサンと相溶せず、また、前記 (A) POE (20) イソステアリン酸グリセリルの (D) ポリエチレングリコール (400 モル) 10 % 水溶液中における臨界ミセル濃度 (c. m. c) は  $0.45 \text{ g} / 100 \text{ g}$  であり、水中における臨界ミセル濃度  $0.26 \text{ g} / 100 \text{ g}$  よりも  $0.19 \text{ g} / 100 \text{ g}$  高いものである。

この結果、(E) 水を 7.83 部添加したときに、安定な O/W-相マイクロエマルジョン相の組成物が得られた。また、得られた O/W-相マイクロエマルジョン 1 g を水 49 g 中に滴下したところ、半透明の超微細エマルジョン液が得られた。



## 【0052】

製造例 1-6

(A) 親水性非イオン性界面活性剤を用いなかった以外は、製造例 1-1 と同様の操作を行った。

この結果、W/O エマルション相の組成物となってしまう、一相マイクロエマルション相の組成物は得られなかった。また、得られた W/O エマルション 1 g を水 49 g 中に滴下しても、透明又は半透明の超微細エマルションを得ることはできなかった。

## 【0053】

製造例 1-7

(B) 親油性非イオン性界面活性剤を用いなかった以外は、製造例 1-1 と同様の操作を行った。

この結果、O/W エマルション相の組成物となってしまう、一相マイクロエマルション相の組成物は得られなかった。また、得られた O/W エマルション 1 g を水 49 g 中に滴下しても、透明又は半透明の超微細エマルションを得ることはできなかった。

## 【0054】

製造例 1-8

(D) の水性溶媒を用いなかった以外は、製造例 1-1 と同様の操作を行った。

この結果、(E) 水を 0.91 部添加したときに、O/W 相への転相が生じたものの、ラメラ液晶相の組成物となってしまう、一相マイクロエマルション相の組成物は得られなかった。また、得られたラメラ液晶相の組成物 1 g を水 49 g 中に滴下しても、透明又は半透明の超微細エマルションを得ることはできなかった。

## 【0055】

製造例 1-9

(D) の水性溶媒としてグリセリン 10 部を用いた以外は、製造例 1-1 と同様の操作を行った。

なお、前記 (D) グリセリンは (C) ジメチルポリシロキサンと相溶せず、また、前記 (A) POE (20) イソステアリン酸グリセリルの (D) グリセリン (400 モル) 10% 水溶液中における臨界ミセル濃度 (c. m. c) は 0.25 g/100 g であり、水中における臨界ミセル濃度 0.26 g/100 g よりも 0.01 g/100 g 低いものである。

この結果、(E) 水を 7.83 部添加したときに、O/W 相への転相が生じたものの、ラメラ液晶相の組成物となってしまう、一相マイクロエマルション相の組成物は得られなかった。また、得られたラメラ液晶相の組成物 1 g を水 49 g 中に滴下しても、透明又は半透明の超微細エマルションを得ることはできなかった。

## 【0056】

上記製造例 1-1 ~ 1-9 の試験結果について、各種組成物の配合組成と併せ、下記表 1 にまとめて示す。なお、評価内容は以下の通りである。

一相マイクロエマルション生成

製造例 1-1 ~ 1-9 により生成したエマルション組成物について、一相マイクロエマルション相が形成されているかどうか確認した。

○：一相マイクロエマルション相が形成されている。

×：一相マイクロエマルション相が形成されていない。

超微細エマルション生成(水中添加時)

製造例 1-1 ~ 1-9 により生成したエマルション組成物 1 g を、イオン交換水 49 g 中に添加・攪拌し、超微細エマルションが生成しているかどうか確認した。

○：透明又は半透明の超微細エマルションが生成した。

×：透明または半透明の超微細エマルションが生成しなかった。

## 【0057】

【表1】

	製造例								
	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9
(A) POE(20)イソステアリン酸グリセリル:HLB14	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	—	4.0	4.0	4.0
(B) POE・メチルホリシロキサン共重合体:HLB5	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	—	6.0	6.0
(C) ジメチルホリシロキサン	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
(D) POE(14)POP(7)ジメチルエーテル	6.0	—	—	—	—	6.0	6.0	—	—
1,3-ブチレンジオール	—	6.0	—	—	—	—	—	—	—
イソブチレンジオール	—	—	6.0	—	—	—	—	—	—
ジブチレンジオール	—	—	—	6.0	—	—	—	—	—
ホリエチレンジオール 400	—	—	—	—	6.0	—	—	—	—
グリセリン	—	—	—	—	—	—	—	—	6.0
(E) 水	12.5	1.82	1.89	3.00	7.83	—	—	0.91	9.63
一相マイクロエマルジョン組成物生成	○	○	○	○	○	×	×	×	×
超微細エマルジョン生成(水中添加時)	○	○	○	○	○	×	×	×	×

## 【0058】

上記表1に示されるように、本発明の(A)～(E)を用いた製造例1-1～1-5では、いずれの場合にも良好な一相のマイクロエマルジョンが得られた。さらに、製造例1-1～1-5により得られたO/W一相マイクロエマルジョンを水中に添加したところ、透明性の良好な超微細エマルジョンを得ることができた。

これに対して、(A)親水性非イオン性界面活性剤を配合していない製造例1-6、(B)親油性非イオン性界面活性剤を配合していない製造例1-7、さらには(D)の水性溶媒を配合していない製造例1-8では、同様の操作を行ったにもかかわらず、O/W一相マイクロエマルジョン相は形成されなかった。

## 【0059】

一方、(D)の水性溶媒としてグリセリンを用いた製造例1-9においても、O/W一相マイクロエマルジョン相は形成されなかった。

これは、グリセリン中における(A)POE(20)イソステアリン酸グリセリルの臨界ミセル濃度(c. m. c)が水中におけるそれよりも低いことから、(E)水の添加による水相中の(A)親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度(c. m. c)の低下が生じず、このために水相-油相界面に吸着する(A)親水性非イオン性界面活性剤と(B)親油性非イオン性界面活性剤とのバランスが均等になることなく、O/W相への転相が生じてしまったためと考えられる。

さらに、製造例1-6～1-9により得られたエマルジョンを水中に添加しても、透明性の良好な超微細エマルジョンとすることはできなかった。

## 【0060】

また、上記製造例1-1～1-5のO/W一相マイクロエマルジョンを水中に添加して得られた超微細エマルジョンについて、各種温度条件で経時安定性の評価を行った結果を下記表2にまとめて示す。なお、評価内容は以下に示す通りである。

## 【0061】

## 水中経時安定性

得られた一相マイクロエマルジョン1gを、イオン交換水49g中に添加・攪拌し、各種温度条件で1ヶ月間放置し、下記評価基準により、経時安定性について評価した。

◎: 外観にまったく変化が見られなかった。

○: 外観にやや変化(白濁)が見られた。

△: 油浮きが見られた。

×: 完全に分離した。

【0062】

【表2】

水中経時安定性	製造例				
	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
・0℃, 1ヶ月	◎	◎	◎	◎	◎
・室温, 1ヶ月	◎	◎	◎	◎	◎
・37℃, 1ヶ月	◎	◎	◎	◎	◎
・50℃, 1ヶ月	○	◎	◎	◎	◎
・M1cycle, 1ヶ月	◎	◎	◎	◎	◎

【0063】

上記表2に示されるように、本発明の(A)～(E)を用いた製造例1-1～1-5のO/W一相マイクロエマルジョンを水中に添加することにより得られたO/W超微細エマルジョンは、いずれのものも広範な温度範囲にわたって長期間安定であり、経時安定性に優れているものであった。

【0064】

以上のことから、(A)親水性非イオン性界面活性剤と、(B)親油性非イオン性界面活性剤と、(C)油分と、(D)前記油分と相溶しない水性溶媒であって、該水性溶媒中における前記親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度(c. m. c)が水中におけるそれよりも高い水性溶媒と、(E)水と、を適切な比率に調整することによって、熱力学的に安定な一相マイクロエマルジョン相に調整することができ、さらに、得られたO/W一相マイクロエマルジョンを水中に添加した場合、安定性に優れた超微細エマルジョンを得ることができることが明らかとなった。

【0065】

## 2. O/W超微細エマルジョン外用剤の調製

つづいて、本発明者らは、上記製造例1-1の一相マイクロエマルジョン2gを用い、一般的な美容液の水性処方48gに添加することにより、O/W超微細エマルジョンの美容液を調製し、透過率、経時安定性についての評価を行った。最終的な配合組成と評価結果とを併せて表2に示す。なお、評価内容は以下に示す通りである。

【0066】

### 透過率

Color-Eye 7000A (マクベス社製)を用い、得られた美容液の透過率(ΔE%)を測定した。

### 経時安定性

得られた美容液50gを容器に詰め、室温で1ヶ月間放置し、下記評価基準により、経時安定性について評価した。

◎: 外観にまったく変化が見られなかった。

○: 外観にやや変化(白濁)が見られた。

△: 油浮きが見られた。

×: 完全に分離した。

【0067】

【表3】

美容液	配合量 (質量%)
1,3-ブチレンジグリコール	2.88
グリセリン	1.92
イオン交換水	93.44
カルボキシビニルポリマー	0.0288
水酸化カリウム	0.0096
ジメチルポリシロキサン	0.92
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	0.552
POE(20)イソステアリン酸グリセリル	0.368
POE(14)POP(7)ジメチルエーテル	0.92
透過率 (ΔE%)	85.0
経時安定性 (室温, 1ヶ月)	◎

上記表3に示されるように、製造例1-1のO/W一相マイクロエマルジョンを水性処方中に添加することにより得られた美容液は、透明性が高く、経時安定性にも優れていた。

以上のことから、本発明の(A)～(E)を用いて得られたO/W一相マイクロエマルジョンを、(F)水性処方中に添加することにより、透明性、安定性に優れたO/W超微細エマルジョン外用剤とすることができることが明らかとなった。

## 【実施例2】

## 【0068】

以下、実施例を挙げて本発明について更に説明を行うが、本発明はこれに限定されるものではない。

## 実施例2-1

美容液	配合量 (質量%)
(1)ジメチルポリシロキサン (信越化学株式会社製、シリコーンKF96-A6T)	1.2
(2)ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体 (信越化学株式会社製、シリコーンSC9450)	0.76
(3)ポリオキシエチレン(20モル)イソステアリン酸グリセリル (日本エマルジョン株式会社製、エマレックスGWIS-120)	0.5
(4)1,3-ブチレンジグリコール	3.0
(5)グリセリン	4.0
(6)カルボキシビニルポリマー	0.03
(7)水酸化カリウム	0.01
(8)トラネキサム酸	0.1
(9)香料	0.1
(10)イオン交換水	90.31

成分(1)～(4)を攪拌し、イオン交換水を徐添して透明なマイクロエマルジョンを得たのち、これを(5)～(10)の美容液基剤に添加して、美容液を得た。得られた美容液は安定でしっとりした使用感触であった。

## 【0069】

## 実施例2-2

クリーム	配合量 (質量%)
(1)ジメチルポリシロキサン	3.14

(信越化学株式会社製、シリコンKF96-A6T)	
(2)ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	1.88
(信越化学株式会社製、シリコンSC9450)	
(3)ポリオキシエチレン(20モル)イソステアリン酸グリセリル	1.25
(日本エマルジョン株式会社製、エマレックスGWIS-120)	
(4)イソプレングリコール	3.14
(5)グリセリン	5.0
(6)カルボキシビニルポリマー	1.0
(7)水酸化カリウム	0.3
(8)カミツレ抽出液	0.1
(9)香料	0.1
(10)イオン交換水	84.09
成分(1)～(4)を攪拌し、イオン交換水を徐添して透明なマイクロエマルジョンを得たのち、これを(5)～(10)のクリーム基剤に添加して、クリームを得た。得られたクリームは安定でしっとりした使用感触であった。	

## 【0070】

## 実施例2-3

クレンジングローション	配合量(質量%)
(1)デカメチルシクロペンタシロキサン	12.1
(信越化学株式会社製、KF-995)	
(2)ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	1.88
(信越化学株式会社製、シリコンSC9450)	
(3)ポリオキシエチレン(20モル)イソステアリン酸グリセリル	1.25
(日本エマルジョン株式会社製、エマレックスGWIS-120)	
(4)ポリエチレングリコール400	6.0
(5)ラウロイルN-メチルタウリンナトリウム	0.5
(6)香料	0.1
(7)イオン交換水	68.7

成分(1)～(4)を攪拌し、イオン交換水を徐添して透明なマイクロエマルジョンを得たのち、これを(5)～(7)のクレンジングローション基剤に添加して、クレンジングローションを得た。得られたクレンジングローションは安定でしっとりした使用感触であった。

## 【0071】

## 実施例2-4

リンス	配合量(質量%)
(1)ジメチルポリシロキサン	2.06
(信越化学株式会社製、シリコンKF96-A6T)	
(2)高重合ジメチルポリシロキサン(信越化学株式会社製、G20)	0.23
(3)ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	1.37
(信越化学株式会社製、シリコンSC9450)	
(4)ポリオキシエチレン(20モル)イソステアリン酸グリセリル	0.91
(日本エマルジョン株式会社製、エマレックスGWIS-120)	
(5)1,3-ブチレングリコール	2.29
(6)高重合ジメチルシロキサン・	0.2
メチル(アミノプロピル)シロキサン共重合体	
(7)硬化ナタネ油アルコール	3.0
(8)グリセリン	3.5
(9)3-メチル-1,3-ブタンジオール	5.0
(10)ヒドロキシステアリン酸	0.5
(11)2-エチルヘキサン酸セチル	1.0

(12) イソノナン酸イソノニル	0.5
(13) センサマー (ナルコ社製、CI-50)	0.2
(14) ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド	1.0
(15) マーコート 550 (カルゴン社製)	1.0
(16) L-グルタミン酸	0.5
(17) フェノキシエタノール	0.5
(18) レシチン	0.1
(19) 香料	0.1
(20) 色素	0.1
(21) イオン交換水	79.6

成分(1)～(5)を攪拌し、イオン交換水を徐添して透明なマイクロエマルジョンを得たのち、これを(6)～(21)のリン斯基剤に添加して、リンスを得た。得られたリンスは安定で指通りが滑らかであった。

# 【0072】

## 実施例 2-5

### 洗顔料

	配合量 (質量%)
(1) デカメチルシクロペンタシロキサン (信越化学株式会社製、KF-995)	0.25
(2) ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体 (信越化学株式会社製、シリコーン SC9450)	0.13
(3) ポリオキシエチレン (20モル) イソステアリン酸グリセリル (日本エマルジョン株式会社製、エマレックス GWIS-120)	0.13
(4) ポリエチレングリコール 400	0.25
(5) グリセリン	6.0
(6) ジブropilengリコール	4.0
(7) イソステアリン酸	2.0
(8) ラウリン酸	8.0
(9) ミリスチン酸	9.0
(10) ジイソステアリン酸ポリエチレングリコール	4.0
(11) ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	2.5
(12) ヤシ油脂肪酸サルコシントリエタノールアミン	10.0
(13) 2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン	13.0
(14) ポリ塩化ジメチルメチレンピペリジニウム液	0.5
(15) トリエタノールアミン	12.4
(16) 塩化ナトリウム	0.5
(17) エデト酸 3ナトリウム	0.01
(18) 香料	0.1
(19) イオン交換水	27.61

成分(1)～(4)を攪拌し、イオン交換水を徐添して透明なマイクロエマルジョンを得たのち、これを(5)～(19)の洗顔料基剤に添加して、洗顔料を得た。得られた洗顔料は安定でしっとりした使用感触であった。

### 【図面の簡単な説明】

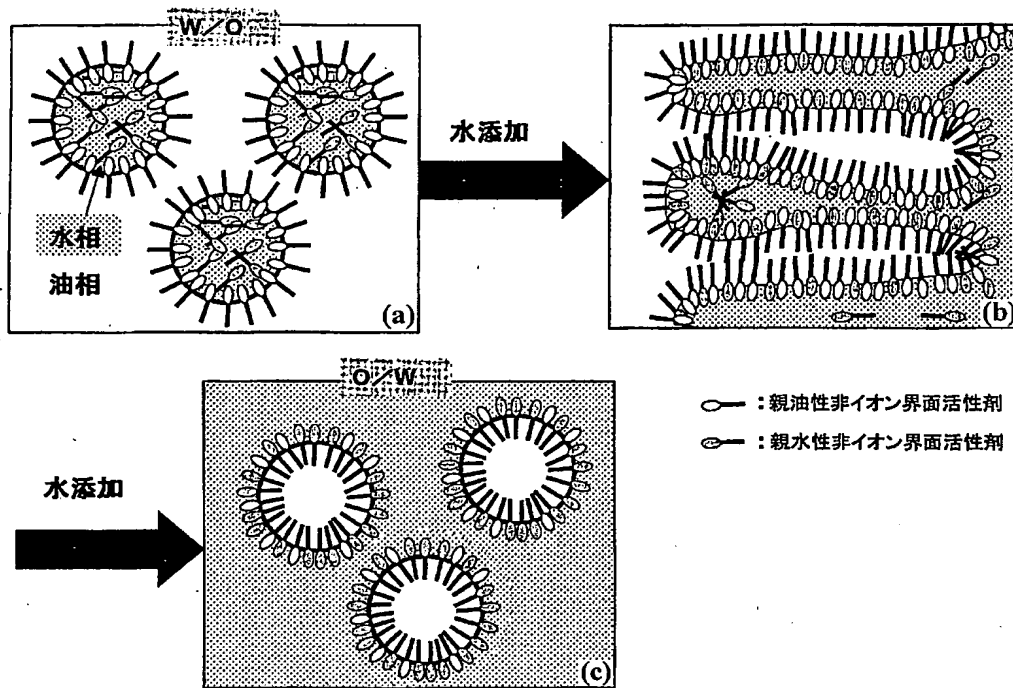
#### 【0073】

【図1】本発明に用いる一相マイクロエマルジョンの生成についての説明図である。

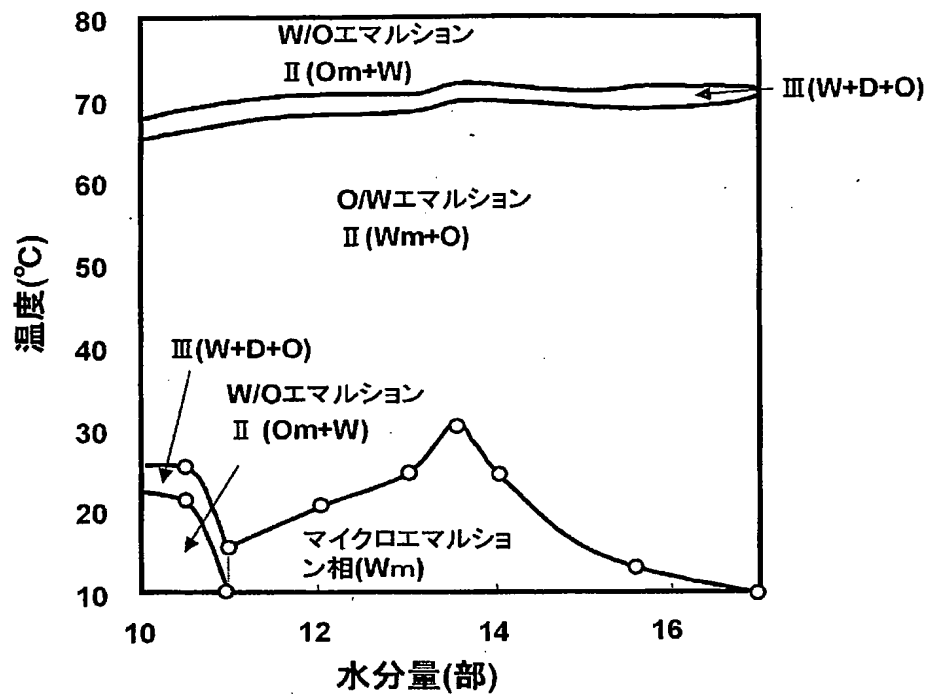
【図2】本発明にかかる製造例1-1において、水添加量と温度とを変化させたときの相平衡図である。

【図3】本発明にかかる製造例1-1により得られた一相マイクロエマルジョンを水中に滴下し、室温で1ヶ月間保存後、光散乱法により粒子径を測定した測定結果である。

【書類名】図面  
【図1】

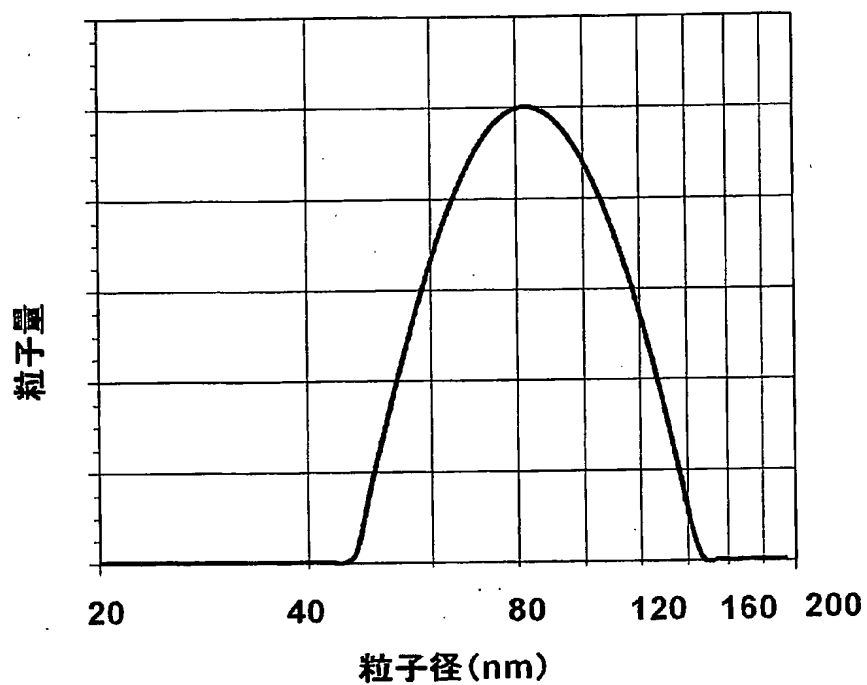


【図 2】





【図3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 特別な装置を用いることなく容易に製造することができ、安全性、安定性の高いO/W超微細エマルション外用剤を提供する。

【解決手段】 (A) 親水性非イオン性界面活性剤と、

(B) 親油性非イオン性界面活性剤と、

(C) 油分と、

(D) 前記油分と相溶しない水性溶媒であって、該水性溶媒中における前記親水性非イオン性界面活性剤の臨界ミセル濃度 (c. m. c) が水中におけるそれよりも高い水性溶媒と、

(E) 水と、

を含有し、乳化粒子径が10～500nmであることを特徴とするO/W超微細エマルション外用剤。

【選択図】 なし

特願 2004-001451

出願人履歴情報

識別番号

[000001959]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都中央区銀座7丁目5番5号

氏名

株式会社資生堂

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int .Cl<sup>7</sup> A61K7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int .Cl<sup>7</sup> A61K7/00-50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 10-120524 A (Kao Corp.), 12 May, 1998 (12.05.98), Example 23 (Family: none)	1, 2, 4-8, 10
X	JP 2003-12492 A (Noevir Co., Ltd.), 15 January, 2003 (15.01.03), Example 3 (Family: none)	1, 2, 6-8, 10
A	JP 7-252123 A (L'Oreal), 03 October, 1995 (03.10.95), & EP 667144 A1 & US 5616331 A	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
31 March, 2005 (31.03.05)

Date of mailing of the international search report  
19 April, 2005 (19.04.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.